

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



PCT/EP04/7635

REC'D - 3 SEP 2004

WIPO

PCT

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
Invenzione industriale N. MI 2003 A 001468 del 18.07.2003



Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

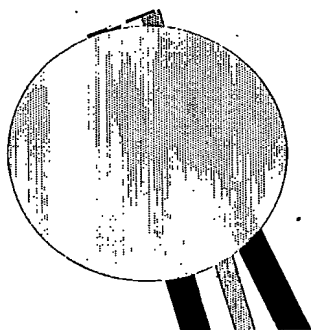
Roma, li. 22 GIU. 2004

IL FUNZIONARIO

Dr. Paolo GALLOPPO

Paolo Galloppo

BEST AVAILABLE COPY



DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

A. RICHIEDENTE (1)

Residenza ROMA codice

2) Denominazione _____

Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome MARCHI Massimo ed altri cod. fiscale _____

denominazione studio di appartenenza MARCHI & PARTNERS S.R.L.

via Pirelli n. 19 città MILANO cap 20124 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario vedi sopra

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO classe proposta (sez/cl/sci) gruppo/sottogruppo /

"Farmaco attivo nel dolore neuropatico"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒ SE ISTANZA: DATA / / N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI

1) GUGLIELMOTTI Angelo 3) ALISI Alessandra

2) POLENZANI Lorenzo 4) CAZZOLLA Nicola

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R	Data	N° Protocollo
--------------------------	------------------	-------------------	------------------	-----------------	------	---------------

1) _____

2) _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione INSTITUT FÜR ANGEWANDTE MIKROBIOLOGIE

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

DOCUMENTAZIONE RELEVATA

N. es

SCIoglimento RISERVE

Data N. Protocollo

Doc. 1) **1** **PRIV** n. pag. **14** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

Doc 2) **1** **PROV** **01** disegno (obbligatorio se citato in descrizione 1 esemplare)

Doc. 3) **IO** ☒ lettera d'incarico: procura o riferimento procura generale

Doc. n° [] del [] designazione invenzione:

Doc. 5)	10	(1981)	documento di lavoro, con traduzione in italiano.	controlla singoli punti.
---------	----	--------	--	--------------------------

THE () THE ...

Doc. 7) 10; nominativo completo del richiedente

Esigibilità di versamento Totale Lire **Centottantotto/51 (188.51)**

COMPILATO IL 17/07/2003. FIRMA DEL(II) RICHIEDENTE(II) D.D. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO

CONTINUA SI/NO ☒ NO L.A.C.R.A.F. S.P.A. - Dr. Massimo MARCHI *Marchi*

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO NO

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO MILANO 1. 1988. 11.

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA: MI2003A 001468

DUEMILATRE DICIOOTTO LUGLIO

...richiedenti soprindicato) hanno presentato e mi sottoscritto la presente domanda di partecipazione a

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

DELLA CIRCOLARE N.423 DEL 01/03/2001 EFFETTUA IL DEPOSITO CON

RISERVA DI LETTERA DI INCARICO.

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE RINGHIA: -

M. CORTONESI

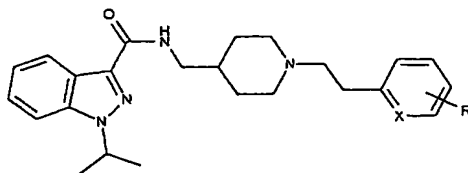
1126037001468

D. TITOLO

"Farmaco attivo nel dolore neuropatico"

L. RIASSUNTO

Uso di un composto di formula (I):



(I)

in cui

X è CH o N, e

quando X è CH, R è H, OH, un alchile a catena lineare o ramificata avente da 1 a 3 atomi di carbonio, un alcossi a catena lineare o ramificata avente da 1 a 3 atomi di carbonio od un atomo d'alogeno, e

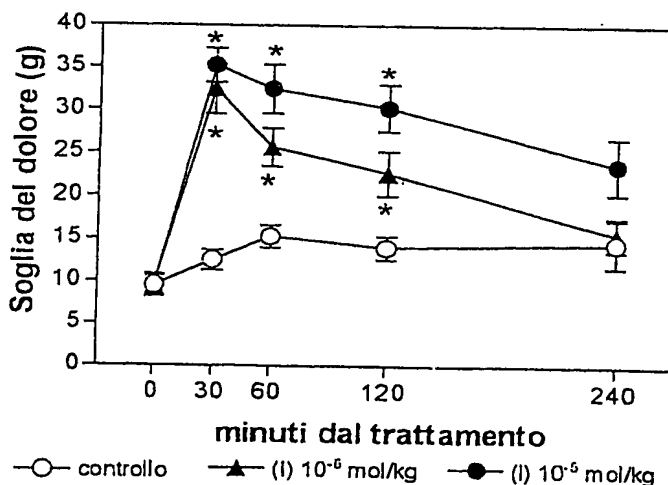
quando X è N, R è H

o di un suo sale di addizione acida con un acido organico o inorganico farmaceuticamente accettabile,

per preparare una composizione farmaceutica attiva nel trattamento del dolore neuropatico.

M. DISEGNO

Fig. 1 Effetto su ligatura nervo sciatico



DESCRIZIONE

Della domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:

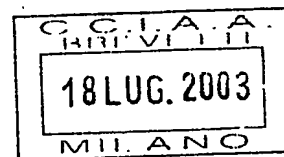
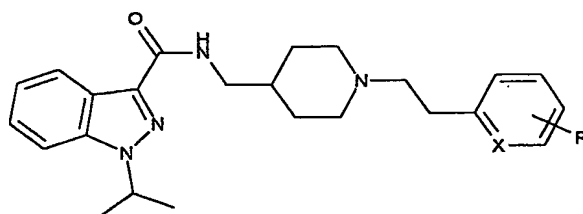
"Farmaco attivo nel dolore neuropatico"

a nome : *AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.*

La presente invenzione riguarda l'uso di un indazolo per preparare una composizione farmaceutica attiva nel trattamento del dolore neuropatico.

Essa riguarda altresì un nuovo indazolo ed una composizione farmaceutica che lo comprende.

Le domande di brevetto EP-A-0 975 623 e WO 93/03725 riguardano numerosi composti di formula I:



2003A001468/

(I)

inclusi quelli in cui

X è CH o N, e

quando X è CH, R è H, OH, un alchile a catena lineare o ramificata avente da 1 a 3 atomi di carbonio, un alcossi a catena lineare o ramificata avente da 1 a 3 atomi di carbonio od un atomo d'alogeno, e

quando X è N, R è H.

D'ora in poi, i composti di formula (I) in cui R ed X hanno i suddetti significati saranno indicati, per brevità, come "composto (I)".

Secondo i suddetti documenti, il composto (I) è attivo nel trattamento di disturbi della motilità gastrointestinale, dell'incontinenza urinaria, dell'aritmia cardiaca e di disordini del sistema nervoso centrale quali i disturbi della memoria e l'ansia.

Ora è stato sorprendentemente trovato che il composto (I) è particolarmente attivo nel dolore neuropatico.

Com'è noto, in media circa il 10-20% della popolazione adulta soffre di dolore cronico. Il dolore cronico risulta generalmente associato a condizioni cliniche caratterizzate da lesioni croniche e/o degenerative.

Tipici esempi di patologie caratterizzate da dolore cronico sono l'artrite reumatoide, l'osteoartrite, la fibromialgia, le neuropatie, etc. [Ashbum MA, Staats PS. Management of chronic pain. Lancet 1999; 353: 1865-69]

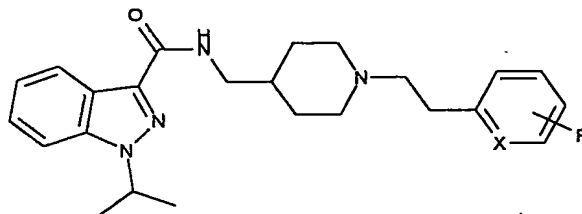
Il dolore cronico, ed in particolare quello neuropatico, è spesso debilitante ed è causa di perdita di capacità lavorativa e di scarsa qualità di vita. Ne conseguono, quindi, anche danni economici e sociali.

I farmaci analgesici attualmente utilizzati nel trattamento del dolore neuropatico includono gli antiinfiammatori non steroidei (FANS), gli antidepressivi, gli analgesici oppioidi, gli anticonvulsivanti [Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanism, and management. Lancet 1999; 353: 1959-1964].

Tuttavia, il dolore cronico e, in particolare, quello neuropatico è notoriamente difficile da trattare con i farmaci attualmente disponibili. Di conseguenza lo sviluppo di nuovi analgesici ha sempre rappresentato uno dei principali obiettivi dell'industria farmaceutica. Inoltre, nonostante i numerosi sforzi della ricerca rivolti

ad individuare un adatto composto analgesico, esiste un significativo numero di pazienti la cui condizione di dolore non trova ancora un adeguato trattamento [Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci. 2002; 5: 1062-76].

La presente invenzione riguarda quindi l'uso di un composto di formula (I):



(I)

in cui

X è CH o N, e

quando X è CH, R è H, OH, un alchile a catena lineare o ramificata avente da 1 a 3 atomi di carbonio, un alcossi a catena lineare o ramificata avente da 1 a 3 atomi di carbonio od un atomo d'alogeno, e

quando X è N, R è H.

o di un suo sale di addizione acida con un acido organico od inorganico farmaceuticamente accettabile, per preparare una composizione farmaceutica attiva nel trattamento del dolore neuropatico.

Tipici esempi di acidi organici ed inorganici farmaceuticamente accettabili sono: ossalico, maleico, metansulfonico, paratoluensulfonico, succinico, citrico, tartarico, lattico, cloridrico, fosforico, solforico.

Esempi tipici di patologie caratterizzate da dolore neuropatico sono il diabete, il cancro, le immunodeficienze, i traumi, le ischemie, la sclerosi multipla, le scia-

talgie, le nevralgie del trigemino, le sindromi post-erpetiche.

Preferibilmente, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione vengono preparate sotto forma di adatte forme di dosaggio comprendenti una dose efficace di almeno un composto (I) o di un suo sale di addizione acida con un acido organico od inorganico farmaceuticamente accettabile ed almeno un ingrediente inerte farmaceuticamente accettabile.

Esempi di adatte forme di dosaggio sono le compresse, le capsule, le compresse rivestite, i granuli, le soluzioni e gli sciroppi per somministrazione orale; i cerotti medicati, le soluzioni, le paste, le creme, le pomate per somministrazione transdermica; le supposte per somministrazione rettale e le soluzioni sterili per la somministrazione per via iniettabile o aerosolica.

Altre adatte forme di dosaggio sono quelle a cessione protratta od a base di liposomi, sia per via orale che iniettabili.

Le forme di dosaggio possono anche contenere altri ingredienti tradizionali come: conservanti, stabilizzanti, tensioattivi, tamponi, sali per regolare la pressione osmotica, emulsionanti, dolcificanti, coloranti, aromi e simili.

Se richiesto da particolari terapie, la composizione farmaceutica della presente invenzione può contenere altri ingredienti farmacologicamente attivi la cui somministrazione contemporanea sia utile.

La quantità di composto (I) o di un suo sale di addizione acida con un acido farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica della presente invenzione può variare entro un ampio intervallo in funzione di fattori noti come, per esempio, il tipo di patologia a cui è associato il dolore neuropatico da trattare, la severità della malattia, il peso corporeo del paziente, la forma di dosaggio, la via di



somministrazione prescelta, il numero di somministrazioni giornaliere e l'efficacia del composto di formula (I) prescelto. Tuttavia la quantità ottimale può essere determinata dal tecnico del ramo in modo facile e routinario.

Tipicamente la quantità di composto (I) o di un suo sale di addizione acida con un acido farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica della presente invenzione sarà tale da assicurare un livello di somministrazione compreso tra 0,001 e 100 mg/kg/giorno di composto (I), espresso come base. Preferibilmente il livello di somministrazione sarà compreso tra 0,05 e 50 mg/kg/giorno, ancor più preferibilmente tra 0,1 e 10 mg/kg/giorno.

Le forme di dosaggio della composizione farmaceutica della presente invenzione possono essere preparate secondo tecniche ben note al chimico farmaceutico che comprendono la miscelazione, la granulazione, la compressione, la dissoluzione, la sterilizzazione e simili.

L'attività analgesica del composto (I) è stata evidenziata mediante due modelli sperimentali nel ratto: l'allodinia indotta da ligatura del nervo sciatico e l'iperalgisia meccanica in neuropatia diabetica indotta da streptozotocina.

Come è noto al tecnico del ramo, i suddetti modelli sperimentali possono essere considerati predittivi dell'attività nell'uomo.

Il modello sperimentale di ligatura del nervo sciatico nel ratto rappresenta una neuropatia che riproduce una serie di risposte simile a quelle osservate nell'uomo in numerose condizioni traumatiche e patologiche associate a dolore neuropatico. La ligatura del nervo sciatico è infatti capace di indurre una sindrome associata alla attivazione di specifici circuiti deputati al controllo della percezione del dolore e caratterizzata dalla comparsa di allodinia, iperalgesia e dolore spontaneo. Noto-

riamente, questo modello costituisce un valido strumento per lo studio di farmaci da impiegare nel trattamento del dolore neuropatico nell'uomo e, in particolare, nel controllo di condizioni quali l'allodinia e l'iperalgesia.

A sua volta, la neuropatia diabetica indotta da streptozotocina nel ratto rappresenta una sindrome insulino-dipendente caratterizzata da una concomitante diminuzione della velocità di conduzione dei nervi motori e sensoriali e la comparsa di una serie di anomalie nella percezione del dolore. Notoriamente, questo modello sperimentale costituisce un utile strumento per lo studio di farmaci da impiegare nel trattamento del dolore neuropatico nell'uomo. In particolare il modello rappresenta un valido esempio di una folta schiera di dolori neuropatici caratterizzati da fenomeni quali l'iperalgesia e l'allodinia conseguenti a lesioni primarie o disfunzioni del sistema nervoso.

Tipici esempi di patologie umane caratterizzate dalle disfunzioni descritte nei due modelli sperimentali sopra riportati e caratterizzate dalla presenza di dolore neuropatico sono il diabete, il cancro, le immunodeficienze, i traumi, le ischemie, la sclerosi multipla, le sciatalgie le nevralgia del trigemino e le sindromi post-erpetiche.

SAGGI

1. Allodinia indotta da ligatura del nervo sciatico nel ratto

Sono stati utilizzati ratti CD maschi del peso 200-250 g all'arrivo.

L'allodinia è stata indotta mediante ligatura in anestesia del nervo sciatico della zampa posteriore sinistra [Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. Pain 1990; 43: 205-218; Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that

produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain 1988; 33: 87-107]. Dopo almeno due settimane dalla ligatura del nervo sciatico sono stati selezionati ratti che mostravano una riduzione di almeno il 50% della soglia di risposta registrata prima dell'intervento. La soglia del dolore è stata misurata mediante von Frey, uno strumento che consente, applicando un graduale aumento di pressione sulla zona plantare della zampa posteriore sinistra del ratto, di registrare la risposta nocifensiva, espressa in grammi, corrispondente al momento in cui l'animale ritrae la zampa.

A 30 minuti, 1, 2, e 4h dal trattamento, è stata confrontata la soglia del dolore misurata in animali di controllo con quella misurata in animali trattati con il cloridrato del composto (I) in esame dove $R = 4\text{-OH}$ e $X = \text{CH}$.

Gli animali di controllo sono trattati con lo stesso veicolo (acqua) utilizzato per somministrare il prodotto in esame. I risultati sono illustrati nella Figura 1.

Risultati analoghi sono stati ottenuti con i cloridrati dei composti (I) preparati secondo gli Esempi 2 (I, $X = \text{CH}$, $R = \text{H}$) e 10 (I, $X = \text{N}$, $R = \text{H}$) di EP-A-0 975 623.

2. Iperalgesia meccanica in ratti con diabete indotto da streptozotocina

Sono stati utilizzati ratti CD maschi del peso 240-300 g all'arrivo.

La sindrome diabetica è stata indotta mediante singola iniezione intraperitoneale (i.p.) di 80 mg/kg di streptozotocina disciolta in soluzione fisiologica sterile [Courteix C, Eschalier A Lavarenne J. Streptozotocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. Pain, 1993; 53: 81-88; Bannon AW, Decker MW, Kim Dj, Campbell JE, Arneric SP. ABT-594, a novel cholinergic channel modulator, is efficacious in nerve ligation and diabetic neuropathy models of neuropathic pain. Brain Res. 1998; 801: 158-63].

Dopo almeno tre settimane dall'iniezione di streptozotocina sono stati selezionati ratti con un livello di glicemia ≥ 300 mg/dl e con una soglia di risposta ad uno stimolo nocicettivo meccanico ≤ 120 g. I livelli di glicemia sono stati misurati mediante un riflettometro utilizzando strisce reattive impregnate con glucosio-ossidasi. La soglia del dolore è stata misurata utilizzando un analgesimetro. Lo strumento consente, applicando un graduale aumento di pressione sulla zona dorsale della zampa posteriore sinistra del ratto, di registrare la risposta nocifensiva, espressa in grammi, corrispondente al momento in cui l'animale ritrae la zampa.

A 30 minuti, 1, 2, e 4h dal trattamento, è stata confrontata la soglia del dolore misurata in animali di controllo con quella misurata in animali trattati con il cloridrato del composto (I) in esame, dove $R = 4\text{-OH}$ e $X = \text{CH}$.

Gli animali di controllo sono trattati con lo stesso veicolo (acqua) utilizzato per somministrare il cloridrato del composto (I) in esame.

I risultati sono illustrati nella Figura 2.

Risultati analoghi sono stati ottenuti con i cloridrati dei composti (I) preparati secondo gli Esempi 2 (I, $X = \text{CH}$, $R = \text{H}$) e 10 (I, $X = \text{N}$, $R = \text{H}$) di EP-A-0 975 623.

Esempi

Esempio 1

$\text{N}((1-(2-(4\text{-idrossifenil)etil})-4\text{-piperidinil)metil})-1\text{-isopropil-1H-indazol-3-carbosammide cloridrato (Composto I, } R = \text{OH; } X = \text{CH})$

Metodo A)

a) N-esaidro-4-piridinilmetil-N-fenilmetilidenammina

Ad una soluzione di 4-amminometilpiperidina (41,1 g; 0,36 moli) in toluene (180 ml), è stata aggiunta goccia a goccia la benzaldeide (38,2 g, 0,36 moli). La solu-



zione così ottenuta è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 3h. Il solvente è stato quindi evaporato a pressione ridotta e il residuo è stato ripreso due volte con toluene a dare il prodotto desiderato che è stato utilizzato senza ulteriori purificazioni.

b) 1-(2-(4-idrossifenil)etil)-4-piperidinilmetanammina

Il prodotto ottenuto nella fase 1a) (63,2 g; 0,31 moli) è stato sciolto in etanolo assoluto (50 ml) ed aggiunto ad una sospensione contenente il 2-(4-idrossifenil)etilbromuro (preparato come descritto in Acta Chem. Scand. 21 (1) 53-62, 1967) (62,8 g, 0,31 moli), e il carbonato di potassio anidro (64,7 g, 0,47 moli) in 150 ml di etanolo assoluto. La sospensione così ottenuta è stata fatta bollire a riflusso per 16 ore. La miscela di reazione è stata quindi lasciata raffreddare a temperatura ambiente e filtrata. Il filtrato è stato evaporato a pressione ridotta. Il residuo così ottenuto è stato sospeso in di HCl 3N (280 ml) e lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 3 ore. La soluzione è stata quindi trasferita in imbuto separatore e la fase acquosa acida è stata lavata con acetato di etile (4x200 ml), la fase acquosa è stata quindi alcalinizzata per aggiunta di NaOH 6N fino a pH=12. Il solido formatosi è stato separato per filtrazione e cristallizzato da etanolo assoluto a dare il prodotto desiderato (35 g). p.f.= 166-168°C

NMR ^1H -NMR(δ , DMSO + D₂O): 0,95-1,30 (m, 3H); 1,52-1,73 (m, 2H); 1,90 (t, J=11 Hz, 2H); 2,30-2,75 (m, 6H); 2,80-2,95 (m, 2H); 6,65 (d, J=9 Hz, 2H); 6,98 (d, J=9 Hz, 2H).

c) N((1-(2-(4-idrossifenil)etil)-4-piperidinil)metil)- 1-isopropil-1H-indazol-3-carbossammide cloridrato

In una soluzione contenente il prodotto ottenuto nella fase 1b) (10,0 g, 0,043 moli)

e trietilammina (30 ml, 0,21 moli) in DMF (100 ml) è stata gocciolata una soluzione contenente il cloruro dell'acido 1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossilico (9,5 g, 0,043 moli), preparato come descritto in EP-A-0 975 623, in DMF (50 ml). Dopo essere stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 18 h, la miscela di reazione è stata trasferita in imbuto separatore, addizionata con H₂O ed estratta con acetato di etile (3 x 150 ml). La fase organica è stata separata e anidrificata su Na₂SO₄. Il solvente è stato evaporato a pressione ridotta. Il residuo così ottenuto è stato ripreso con etanolo assoluto e trasformato nel corrispondente cloridrato mediante aggiunta di etanolo cloridrico. La soluzione è stata evaporata a pressione ridotta e il residuo è stato cristallizzato da etanolo a dare il prodotto desiderato (20 g).

Metodo B)

Ad una soluzione contenente la N-(4-piperidinilmetil)-1-isopropil-1H-3-indazol-carbossammide (4,2 g, 0,014 moli), preparata come descritto in EP-A-0 975 623 in etanolo assoluto (80 ml) è stato aggiunto il 2-(4-idrossifenil)etilbromuro (preparato come descritto in Acta Chem. Scand. 21 (1) 53-62, 1967) (3,4g, 0,017 moli), e carbonato di potassio anidro (4,6 g, 0,033 moli) in etanolo assoluto (100 ml). La sospensione così ottenuta è stata lasciata sotto agitazione a riflusso per 16 ore. La sospensione è stata filtrata ed il filtrato evaporato a pressione ridotta. Il residuo così ottenuto è stato quindi trasformato nel corrispondente cloridrato mediante dissoluzione in acetato di etile, aggiunta di etanolo cloridrico e ricristallizzazione da etanolo assoluto a dare il prodotto desiderato (2,2g).

p. f. = 218 - 220 °C.

Analisi elementare C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂ HCl	C	H	N
--	---	---	---

% trovato	65.66	7.26	12.14
% calcolato	65.70	7.28	12.26

^1H NMR (DMSO, δ): 1.55 (d, $J=7$ Hz, 6H); 1.63-2.15 (m, 5H); 2.70-3.75 (m, 10H); 5.09 (eptetto, $J=7$ Hz, 1H); 6.75 (d, $J=8$ Hz, 2H); 7.06 (d, $J=8$ Hz, 2H); 7.21-7.30 (m, 1H); 7.40-7.50 (m, 1H); 7.8 (d, $J=8$ Hz, 1H); 8.21 (d, $J=8$ Hz, 1H); 8.46 (m, 1H); 9.40 (s, 1H); 10.80 (s broad, 1H)

Esempio 2

Una compressa contenente, come principio attivo, il Composto I della presente invenzione, ha la seguente composizione:

Principio attivo	50 mg
Lattosio Monoidrato	161 mg
Calcio Fosfato Dibasico Diidrato	161 mg
Cellulosa microcristallina	95 mg
Amido di Mais	30 mg
Sodiocarbossimetilamido	24 mg
Povidone	11 mg
Magnesio stearato	3 mg

Esempio 3

Una fiala contenente, come principio attivo, il Composto I della presente invenzione, ha la seguente composizione:

Principio attivo	25 mg
Sorbitolo	q.b. per soluzioni isosmotiche
Acqua	q.b. a 100 ml

Esempio 4

Dr. Massimo MARCHI

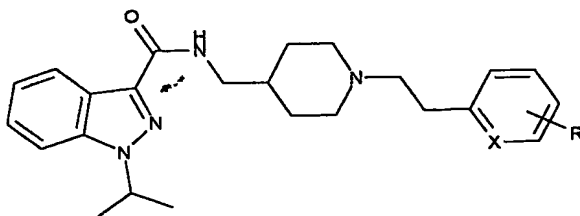
Una composizione farmaceutica in granuli contenente, come principio attivo, il Composto I della presente invenzione, ha la seguente composizione:

Principio attivo	50 mg
Maltitolo	1300 mg
Mannitolo	2700 mg
Saccarosio	1000 mg
Acido Citrico	20 mg
Aspartame	20 mg
Aromi	200 mg



RIVENDICAZIONI

1. Uso di un composto di formula (I):



(I)

in cui

X è CH o N, e

quando X è CH, R è H, OH, un alchile a catena lineare o ramificata avente da 1 a 3 atomi di carbonio, un alcossi a catena lineare o ramificata avente da 1 a 3 atomi di carbonio od un atomo d'alogeno, e

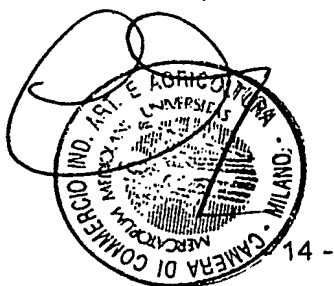
quando X è N, R è H

o di un suo sale di addizione acida con un acido organico o inorganico farmaceuticamente accettabile,

per preparare una composizione farmaceutica attiva nel trattamento del dolore neuropatico.

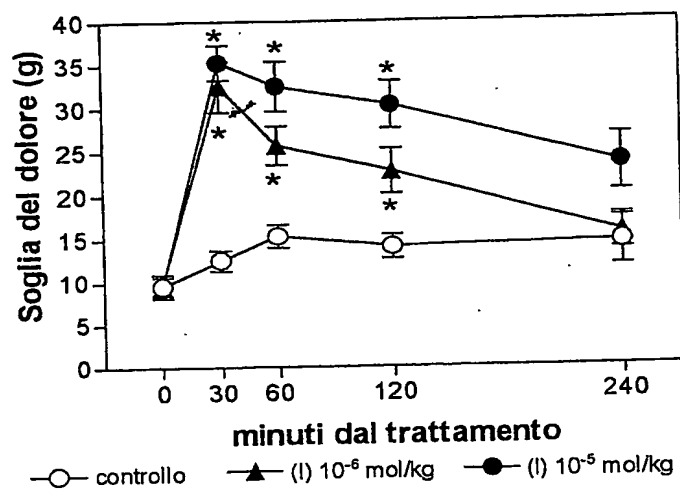
2. Uso di un composto di formula (I) secondo la rivendicazione 1 in cui X è CH e R è H.

3. Uso di un composto di formula (I) secondo la rivendicazione 1 in cui X è N e R è H.



Dr. Massimo MARCHI

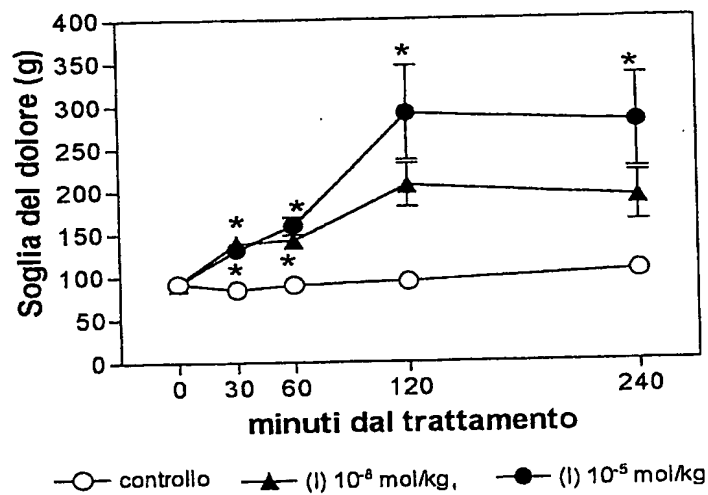
Fig. 1 Effetto su ligatura nervo sciatico



8 ratti/gruppo; media \pm SEM; * $p < 0.05$ vs controllo, ANOVA seguito da Dunnett's test

Soglia del dolore di animali normali di pari peso/età = 35.4 ± 3.22 g

Fig. 2 Effetto su neuropatia diabetica



8 ratti/gruppo; media \pm SEM; * $p < 0.05$ vs controllo, ANOVA seguito da Dunnett's test

Soglia del dolore di animali normali di pari peso/età = 252.5 ± 6.20 g

Massimo Marchi
Dr. Massimo MARCHI

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.